

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

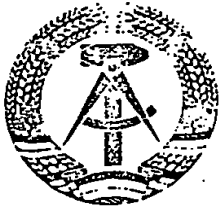
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 150 694

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 150 694 (44) 16.09.81 3(51) A 61 K 47/00
(21) WP A 61 K / 220 475 (22) 16.04.80

-
- (71) siehe (72)
(72) Raether, Gisela, Dipl.-Pharm.; Wollmann, Hans,
OPhR Prof. Dr.sc., DD
(73) siehe (72)
(74) Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Büro für Neuererbewegung
und Schutzrechte, 2200 Greifswald, R.-Perersshagen-Allee
-

- (54) Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen
Präparaten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen
-

(57) Das erfindungsgemäße Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Präparaten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen ermöglicht deren industrielle Produktion durch Erfüllung folgender Aufgaben: erstens bedeutende Verlängerung der Verwendbarkeitszeiten, für Epinephrin-Augentropfen beispielsweise bis 3 Jahre, zweitens die Verhinderung von auf der Bildung gefärbter Zersetzungsprodukte beruhenden Verfärbungen, drittens sehr gute Stabilitätseigenschaften unter extremen Bedingungen während Herstellung, Transport, Lagerung und Anwendung und viertens die Möglichkeit der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. Das Stabilisierungsverfahren beruht auf der Kombination mindestens dreier pharmazeutischer Hilfsstoffe - einem Verfärbungsprotektor, vorzugsweise Natriumpyrosulfit, einem Antioxidans, vorzugsweise N-Azetylcystein und dem Komplexbildner Diethylentriaminpentaessigsäure. Die Wirkungsweise ist dadurch gekennzeichnet, daß jede Einzelkomponente unterschiedliche Ursachen der Zersetzung beeinflusst, wobei jede allein nur wenig wirksam ist, daß Zweifachkombinationen dieser Komponenten höchstens additive oder synergistische Wirkungsverstärkung zeigen und daß die Drei- oder Mehrfachkombination eine überadditive Stabilisierungswirkung hervorruft. Diese basiert ihrerseits auf gegenseitiger Stabilisierung bzw. Synergismus der Einzelkomponenten. Die Anwendung erfolgt auf pharmazeutischem Gebiet und wurde für Epinephrin-Augentropfen sowie Physostigmin-Augentropfen und -Augensalben erprobt.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Präparaten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Präparaten, wodurch Arznei- oder Hilfsstoffe, die empfindlich gegen oxidativen oder induzierten Zerfall sind, in pharmazeutischen Präparaten wie Lösungen, Salben, Emulsionen, 5 Suppositorien, Arzneiformen auf der Grundlage von Polymeren usw. stabilisiert werden können, wodurch bedeutend längere Verwendbarkeitszeiträume erreicht werden.

Bekannte technische Lösungen

Bekannte technische Lösungen beziehen sich auf die Stabilisierung des oxidationsempfindlichen Wirkstoffes mit Hilfe eines 10 Stabilisators, der direkt oder indirekt in einen Mechanismus des oxidativen Abbaues eingreift bzw. mit Hilfe von Kombinationen eines Stabilisators mit Synergisten, die meist selbst keine stabilisierenden Eigenschaften besitzen, jedoch den Stabilisator in seiner Wirksamkeit unterstützen.

15 Dadurch werden Stabilisierungseffekte über gewisse Zeiträume bewirkt, die in vielen Fällen zur industriellen Produktion nicht ausreichen, besonders dann, wenn es sich um Lösungen handelt. Es wird auch nicht verhindert, daß der Oxidationsmechanismus über einen anderen Weg fortgesetzt wird, was sich z.B. trotz 20 der Stabilisierungsmaßnahme durch Verfärbungen äußert, oder dadurch bei Änderung äußerer oder innerer Stabilitätsbeeinflussender Faktoren, wie Licht, Sauerstoff, Behältnis, Temperatur,

pH-Wert, Pufferung u.a., nicht mehr die gewünschten Stabilisierungseffekte auftreten.

25 Verfärbte pharmazeutische Präparate, deren Wirkstoffgehalt nicht mehr den Anforderungen genügt bzw. solche, für die die unbedenkliche Anwendung aufgrund eines zu hohen Anteils an insbesondere toxischen Zersetzungsprodukten nicht mehr möglich ist, müssen verworfen werden und verursachen ökonomische Verluste.

30 Am Beispiel des Epinephrinhydrogentartrats in Augentropfen zur Glaukombehandlung werden bekannte technische Lösungen näher erläutert. Bei bekannten technischen Lösungen für die Stabilisierung des Epinephrins in Augentropfen werden Stabilisatoren verwendet, wie Ascorbinsäure, Natriumpyrosulfit, 8-Hydroxychinolinsulfat, Zystein, N-Azetylcystein und Erythorbinsäure.

Bei anderen bekannten technischen Lösungen werden Kombinationen eines der genannten Stabilisatoren mit Synergisten benutzt, wozu Zitronensäure, Weinsäure und Phosphorsäure zählen.

Diese Lösungswege zeigen Verwendbarkeitszeiträume zwischen 1 und 40 6 Monaten bei Zimmertemperatur. Dabei muß betont werden, daß die Bestimmung des Wirkstoffgehaltes nicht durch Messung der Verfärbung vorgenommen werden darf und nicht mit Hilfe eines Bestimmungsverfahrens, das auftretende Zersetzungsprodukte miterfaßt, da sonst höhere Wirkstoffgehalte vorgetäuscht werden. Diese Lösungswege sind mit dem Nachteil behaftet, daß besonders in Braun- 45 glasbehältnissen während der Verwendbarkeitszeit unregelmäßig Verfärbungen auftreten. Damit bietet keine der bekannten technischen Lösungen für Epinephrin-Augentropfen gute Voraussetzungen zur industriellen Produktion.

Ziel der Erfindung

50 Der Erfindung liegt das Ziel zugrunde, die bei bekannten technischen Lösungen zur Stabilisierung vorliegenden Mängel, wie Beeinflussung nur einer Richtung des oxidativen Zersetzungsmechanismus, unregelmäßig auftretende Verfärbungen, geringe Stabilität unter Bedingungen, denen das Arzneimittel während 55 Herstellung, Transport, Lagerung und Anwendung ausgesetzt sein kann, zu beseitigen, und durch Verlängerung unzureichender Verwendbarkeitszeiten deren Herstellung unter industriellen Bedingungen zu ermöglichen.

Wesen der Erfindung

Erfindungsgemäß wird das Problem der Stabilisierung von oxidationsempfindlichen Arznei- oder Hilfsstoffen durch das Verfahren der Kombination von mindestens drei pharmazeutischen Hilfsstoffen gelöst, das darauf beruht, daß die Kombination durch die weiter unten beschriebene Weise einen überadditiven Stabilisierungseffekt zeigt. Dabei beeinflußt jede der Einzelkomponenten eine andere Richtung des oxidativen Zersetzungsmechanismus. Die Kombination besteht aus einem Verfärbungsprotektor (z.B. Natriumpyrosulfit), einem Antioxidans (z.B. N-Azetylcystein) und einem Komplexbildner - Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), deren Wirkungsweise dadurch gekennzeichnet ist, daß jede der Einzelkomponenten nur wenig wirksam ist, daß Zweifachkombinationen dieser Komponenten höchstens additive oder synergistische Wirkungsverstärkung zeigen, und daß nur die Dreifachkombination eine überadditive Stabilisierungswirkung hervorruft.

Das Verfahren beinhaltet weiterhin die Abhängigkeit der Wirkungsstärke des überadditiven Stabilisierungseffektes, bezogen auf die prozentuale Abnahme des zu stabilisierenden Wirkstoffes, von der Konzentration der Einzelkomponenten, die für jeden zur Stabilisierung vorgesehenen Arzneistoff bestimmt werden muß. Konzentrationen ober- oder unterhalb der für die Stabilisierung optimalen Konzentration können unwirksam sein oder sogar prooxidativ wirken. Für das Anwendungsbeispiel Epinephrin-Augentropfen wird diese Aufgabe der Erfindung entsprechend gelöst. Die Einzelkomponenten bzw. die Gesamtheit der erfindungsgemäßen Lösung besitzen folgende Merkmale:

Natriumpyrosulfit ist selbst kein Stabilisator, sondern ein Verfärbungsprotektor. Er verhindert das frühe Auftreten von Verfärbungen, die aufgrund der Oxidation und weitergehender Reaktionen schon in sehr geringen Konzentrationen an gefärbten Zersetzungsprodukten entstehen. Der Wirkstoffverlust selbst wird nicht beeinflußt. In Kombination mit N-Azetylcystein oder mit DTPA wirkt es als Synergist.

N-Azetylcystein wirkt bevorzugt als Antioxidans. Es ist in geringem Maße auch zur Komplexbildung befähigt. In Gegenwart von Natriumpyrosulfit treten Wechselwirkungen in der Weise auf, daß

die antioxidative Wirkung des N-Azetylcysteins verstärkt und die verfärbungsprotektierende Wirkung des Natriumpyrosulfit verlängert wird.

- Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) ist ein chelatbildendes Agens. Sie greift durch Komplexbindung von Metallionen, die als Oxidationskatalysatoren wirken, indirekt in den Zersetzungsmechanismus ein. In Gegenwart von Natriumpyrosulfit wird ihre Wirkung synergistisch verstärkt. Andere bekannte Chelatbildner, z.B. EDTA, sind wesentlich weniger oder nicht wirksam.
- Durch das Verfahren der Kombination von Natriumpyrosulfit, N-Azetylcystein und DTPA wird die beschriebene Wirkung der Einzelkomponenten überadditiv verstärkt, wodurch so stabilisierte pharmazeutische Präparate mit oxidationsempfindlichen Arznei- oder Hilfsstoffen überadditiv länger als bei der Stabilisierung mit Hilfe nur einer oder zweier Komponenten der erfindungsgemäßen Kombination verwendbar gemacht werden können. Eine weitere Auswirkung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß das stabilisierte Präparat gegenüber stabilitätsbeeinflussenden Faktoren wie Licht, Luft, Sauerstoff, Oxidationskatalysatoren, Art des Behältnisses, Aufbewahrungstemperatur, pH-Wert usw. wesentlich unempfindlicher reagiert. Das erfindungsgemäße Verfahren bewirkt außerdem, daß innerhalb der erreichten Verwendbarkeitszeit und darüber hinaus keine Verfärbungen auftreten.

Ausführungsbeispiel

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachstehend am Beispiel von Epinephrin-Augentropfen zur Glaukombehandlung erläutert werden.

Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Epinephrin-Augentropfen:
Variante I

1. Natriumtetraborat	0,90 g
2. Diethylentriaminpentaessigsäure	0,01 g
25 3. Borsäure	0,40 g
4. Natriumpyrosulfit	0,30 g
5. N-Azetylcystein	0,10 g
6. Phenylethanol	0,50 g
7. Epinephrinhydrogentartrat	1,00 g
30 8. Wasser	ad 100,0 g

pH-Wert: 5,5 - 6,5

Variante II

	1. Diethylentriaminp nta ssigsäure	0,01 g
	2. Natriumpyrosulfit	0,30 g
	3. N-Azetylcystein	0,10 g
135	4. Natriumchlorid	0,60 g
	5. Phenylethanol	0,50 g
	6. Epinephrinhydrogentartrat	1,00 g
	7. Natronlauge (40 g/l) ad pH	5,5 - 6,5
	8. Wasser ad	100,0 g

140 Die Entscheidung über die bevorzugte Anwendung der gepufferten (I) oder ungepufferten (II) Variante erfordert eine klinische Prüfung. Die angegebenen Stabilisatorkonzentrationen sind optimal, was im einzelnen ermittelt worden ist. Phenylethanol dient als Konservierungsmittel.

Herstellung:

Variante I:

145 Die Lösung der Bestandteile in einer anteiligen Wassermenge erfolgt in der Reihenfolge 1. - 8., wobei zu beachten ist, daß sich DTPA nur im alkalischen Milieu löst. Epinephrinhydrogentartrat wird in die bereits stabilisierte, tonisierte und konservierte Lösung gegeben und danach mit Wasser zu 100,0 g aufgefüllt. Die fertige Lösung wird bakterienfrei filtriert und unter aseptischen Bedingungen und gegebenenfalls unter Inertbegasung in sterilisierte Gefäße abgefüllt.

Variante II:

155 Die Lösung der Bestandteile erfolgt in der Reihenfolge 1. - 9., wobei zu beachten ist, daß zunächst DTPA in einer kleinen Menge Natronlauge zu lösen ist. Nachdem alle anderen Bestandteile gelöst wurden und die Gesamtmenge etwa 85 - 90 g beträgt, wird mit Natronlauge auf den angegebenen pH-Wert eingestellt und anschließend mit Wasser aufgefüllt. Die weitere Behandlung erfolgt wie in Variante I.

Nachweis des Überadditiven Effektes:

160 Zur quantitativen Bestimmung des Überadditiven Stabilisierungseffektes mit Hilfe des erfindungsgemäßen Stabilisierungsverfahrens wurden Belastungsversuche bei erhöhter Lagertemperatur (40°C) durchgeführt. Sie verdeutlichen die Verbesserung der

Stabilisierungswirkung in %, d.h. die Differenz der Wirkstoff-
65 gehalte von Epinephrinlösungen mit und ohn stabilisierende
Zusätze und die prozentuale Verringerung der Zersetzungsrate
durch stabilisierende Zusätze im Vergleich zur reinen Epinephrin-
lösung mit gleichem pH-Wert (Tab. 1).

Zur Demonstration der Auswirkungen der erfindungsgemäßen Lösung
170 auf die Verwendbarkeitsdauer der Epinephrin-Augentropfen werden
Ergebnisse der o.g. Rezepturen in Abhängigkeit von Verhältnis
und Begasung im Langzeittest, bei Zimmertemperatur (25°C) dar-
gestellt, wobei ein Vergleich mit einer Auswahl bekannter tech-
nischer Lösungen vorgenommen wird (Tab. 2).

Tab lle 1: Quantitative Bestimmung der Stabilisierungswirkung von 1 %igen Epinephrinhydrogen-tartratlösungen mit stabilisierenden Zusätzen bei 40°C

Zusatz	Verbesserung der Stabili- sierungswirkung in %						Durch- schnitt	Verringerung der Zer- setzungsrate in %						Durch- schnitt	Verfärbung +						Einschätz der Stabi- satorwirk
	2	6	8	12	20	Tage		2	6	8	12	20	Tage		2	6	8	12	20		
I Natri- umpyro- sulfid	0	0	0	0	-1		0	0	0	0	0	0	0		-	-	(+)	+	+	kein Stab sator,son Verfärbun protektor	
II N-Aze- tylzystein	4	4	3	2	1		2,8	33	19	13	8	3	15,2		(+)	+	+	+	+	Antioxi-da	
III DTPA	2	2	2	1	2		1,6	17	9	8	4	7	9		+	+	+	+	+	Komplex- bildner	
I + II	9	13	14	10	12		11,6	75	61	61	41	38	55,2		-	-	-	(+)	+	Wirkungsv stärkung durch Syn- gismus	
I + III	7	13	13	9	12		10,8	58	62	43	38	38	47,8		-	-	-	+	+	Wirkungsv stärkung durch Syn- gismus	
II + III	6	6	5	3	4		4,8	50	29	22	12	12	25		(+)	+	+	+	+	additive kungsver- stärkung	
I + II + III	12	19	20	20	22		19	99	90	87	83	69	85,6		-	-	-	-	-	überaddit- Wirkungs- verstärku	
+ - kein Verfärbung (+) vereinzelte Verfärbung + Verfärbung																					

Tabelle 2: Verwendbarkeitsdauer der erfindungsgemäßen Lösung
im Vergleich mit bekannten technischen Lösungen
bei 25°C Lagertemperatur

Stabilisierung mit	Verwendbarkeitsdauer (Monate)				Verfärbung
	Au	Au'	PEND	N ₂ -Begasung in Au	
erfindungsgemäßem Verfahren	18	24	24	36	keine
Natriumpyrosulfit	1,5	2,5	2,5	-	vereinzelt, unregelmäßig
Natriumpyrosulfit+ 8-Hydroxychinolin- sulfat	3	4	4	6	vereinzelt, unregelmäßig
Ascorbinsäure	2	3	3	-	ja

Au handelsübliche Augentropfenflaschen aus Braunglas
 Au' Braunglasaugentropfenflaschen verbesserter Glasqualität
 PEND Behältnisse aus Polyethylen niederer Dichte

E r f i n d u n g s a n s p r u c h

1. Verfahren zur Stabilisierung von pharmazeutischen Präparaten mit oxidationsempfindlichen Bestandteilen, dadurch gekennzeichnet, daß mit Hilfe der Kombination von mindestens drei pharmazeutischen Hilfsstoffen ein überadditiver Stabilisierungseffekt erreicht wird, wodurch erstens die Verwendbarkeitszeiten der pharmazeutischen Präparate wesentlich verlängert und zweitens durch die Verhinderung des Auftretens gefärbter Zersetzungsprodukte dessen Gebrauchswerteigenschaften verbessert werden.
2. Verfahren nach Punkt 1 dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den oxidationsempfindlichen Bestandteilen um Arznei- oder Hilfsstoffe handelt, deren Hauptzersetzungsmechanismus eine Oxidation ist, wobei gleichzeitig, vor-oder nachher andere chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. bei Epinephrin, Physostigmin oder Aminophenazon.
3. Verfahren nach Punkt 1 dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den drei Hilfsstoffen zur Stabilisierung um einen Verfärbungsprotektor, ein Antioxidans und einen Komplexbildner handelt, die, für sich genommen, unterschiedliche Ursachen der Zersetzung beeinflussen.
4. Verfahren nach Punkt 1 und 3 dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Verfärbungsprotektor vorzugsweise um Natriumpyrosulfit, bei dem Antioxidans vorzugsweise um N-Azetylcystein und bei dem Komplexbildner um Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) handelt.
5. Verfahren nach Punkt 1, 3 und 4 dadurch gekennzeichnet, daß der überadditive Stabilisierungseffekt durch die Kombination der genannten Hilfsstoffe erreicht wird, wobei jede Einzelkomponente nur wenig wirksam ist und eine Unterstützung der jeweils spezifischen Wirkeigenschaft durch gegenseitige Stabilisierung oder

6. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3, 4 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß die optimalen Konzentrationen der genannten Hilfsstoffe (z. B. des Natriumpyrosulfits, des N-Azetylcysteins und der DTPA) in geeigneter Weise getrennt und für jedes pharmazeutische Präparat spezifisch in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration bestimmt werden müssen.
7. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3, 4, 5, und 6 dadurch gekennzeichnet, daß beispielsweise Epinephrin-Augentropfen zur Glaukombehandlung stabilisiert werden können.
- 40 8. Verfahren nach Punkt 1, 6 und 7 dadurch gekennzeichnet, daß für 1%ige Epinephrinhydrogentartrat-Augentropfen die Konzentrationen von 0,3 % Natriumpyrosulfit, 0,1 % N-Azetylcystein und 0,01 % DTPA optimal sind.
- 45 9. Verfahren nach Punkt 1 und 7 dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung der stabilisierten Epinephrin-Augentropfen nach der im Ausführungsbeispiel festgesetzten Reihenfolge erfolgt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)